Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 125 del 30 maggio 2012 - Serie generale

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 30 maggio 2012** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

AVVISO AL PUBBLICO

Si comunica che il punto vendita Gazzetta Ufficiale sito in via Principe Umberto, 4 è stato trasferito nella nuova sede di Piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma

N. 111

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 14 maggio 2012.

Autorizzazione degli stampati standard dei medicinali «ex galenici» da Formulario Nazionale. (Determinazione V&A n. 666).

S O M M A R I O

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 14 maggio 2012.

Autorizzazione degli stampati standard dei medicinali «ex galenici» da Formulario Nazionale. (Determinazione V&A n. 666**).**

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO VALUTAZIONE ED AUTORIZZAZIONE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300 , recante la «Riforma dell'organizzazione del Governo, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Vista la legge 7 agosto 1990, n. 241 e s.m.i.;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e s.m.i.;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003 n. 269 convertito nella legge 24 novembre 2003 n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto il decreto del Ministro della Salute di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e Finanze 20 settembre 2004 n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana- Serie generale n. 254 del 31 ottobre 2009;

Vista la determinazione n. 15 del 1° marzo 2010, con cui il direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco ha conferito alla dott.ssa Anna Rosa Marra l'incarico di Coordinatore dell'Area Registrazione e l'incarico di Dirigente dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE», e s.m.i.;

Considerato il decreto ministeriale del Ministero della Sanità 8 novembre 1993, recante «Autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci preconfezionati prodotti industrialmente, diversi dalle specialità medicinali»;

Considerato il decreto ministeriale del Ministero della Sanità 2 ottobre 1995 e s.m.i., recante «Attribuzione del codice di autorizzazione all'immissione in commercio ai farmaci preconfezionati prodotti industrialmente di cui al decreto ministeriale 8 novembre 1993», il cui art. 2 prevede l'autorizzazione, da parte del Ministero della Sanità, di standard relativi ai farmaci di cui sopra;

Considerato il decreto ministeriale 6 ottobre 1998 relativo all'autorizzazione di standard degli stampati dei medicinali compresi tra le monografie del formulario nazionale della Farmacopea Ufficiale;

Ritenuto di dover procedere alla regolarizzazione dello stato autorizzativo dei medicinali ex galenici da Formulario Nazionale, mediante l'approvazione degli standard degli stampati;

Tenuto conto che è possibile l'annullamento d'ufficio del provvedimento formatosi tacitamente, secondo quanto previsto dagli artt. 21 quinquies e 21 nonies della citata legge n. 241/90 e s.m.i. , rimanendo di fatto salvo il diritto dell'Agenzia Italiana del Farmaco di agire nella tutela dei propri interessi e della salute pubblica:

Determina:

Art. 1.

1. Sono approvati gli standard del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo, riportati nell'allegato 2, e aggiornate le denominazioni delle confezioni, secondo la normativa vigente e gli standard terms di Pharmeuropa, dei medicinali «ex galenici» da Formulario Nazionale di cui all'allegato 1.

Art. 2.

1. La denominazione dei medicinali attualmente autorizzati come «Sodio iposolfito» è armonizzata secondo la denominazione generica «Sodio tiosolfato -nome ditta-».

2. La denominazione dei medicinali attualmente autorizzati come «Calcio edetato bisodico» è armonizzata secondo la denominazione generica «Sodio calcio edetato -nome ditta-».

Art. 3.

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'art. 1 sono tenuti, entro il termine di 180 giorni a decorrere dall'entrata in vigore della presente determinazione, ad adeguare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo secondo gli standard, e a redigere le etichette esterne e interne secondo la normativa vigente.

2. Per l'adeguamento del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo di cui al precedente comma, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono inserire i propri dati sensibili nei campi indicati con le diciture -nome ditta- e -da completare a cura del titolare di AIC-.

Art. 4.

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'art. 1 sono tenuti alla redazione del modulo 3 (relativo alle informazioni di qualità) del CTD per ciascuna forma farmaceutica e dosaggio.

2. Il modulo 3 di cui al precedente comma deve essere corredato dalla documentazione prevista dalla vigente normativa al fine di comprovare la conformità alle Pratiche di Buona Fabbricazione di ciascun produttore di principio attivo e di prodotto finito, ed, in particolare, da:

certificati GMP rilasciati dalla competente autorità regolatoria;

dichiarazioni delle persone qualificate.

3. La documentazione di cui ai precedenti commi deve essere accompagnata dalla relativa dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà ai sensi dell'art. 47 del decreto del presidente della Repubblica n. 445/2000.

Art. 5.

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di cui all'art. 1 sono tenuti alla conduzione di uno studio di bioequivalenza ai sensi della vigente normativa e secondo le disposizioni previste dalle linee guida del settore.

2. In caso di mancata applicazione di quanto previsto al precedente comma, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono far pervenire all'Ufficio Valutazione e Autorizzazione, entro il termine di 90 giorni a decorrere dall'entrata in vigore della presente determinazione, opportuna giustificazione in formato cartaceo e, contestualmente, alla seguente casella di posta elettronica: exgalenici@aifa.gov.it

Art. 6.

1. Gli stampati e il modulo 3 redatti secondo le indicazioni contenute nella presente determinazione devono essere inviati all'Ufficio Valutazione e Autorizzazione entro il termine di 180 giorni a decorrere dall'entrata in vigore della presente determinazione, in formato cartaceo e, possibilmente, su supporto informatico e, contestualmente, alla seguente casella di posta elettronica: exgalenici@aifa.gov.it

2. Lo studio di bioequivalenza di cui all'art. 5 deve essere iniziato entro il termine di 180 giorni a decorrere dall'entrata in vigore della presente determinazione. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti ad informare l'Ufficio Valutazione e Autorizzazione dello stato di avanzamento dello studio, fornendo la relativa documentazione man mano che essa si renda disponibile (protocollo dello studio, autorizzazione del Comitato Etico di competenza, inizio e termine della sperimentazione clinica e dalla fase bioanalitica, rapporto finale), in formato cartaceo e, possibilmente, su supporto informatico e, contestualmente, alla seguente casella di posta elettronica: exgalenici@aifa.gov.it

Art. 7.

1. Decorsi 90 giorni dalla data di deposito della documentazione di cui agli articoli precedenti, in assenza di comunicazioni da parte dell'Ufficio Valutazione e Autorizzazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette si intendono autorizzati.

2. Il mancato rispetto delle condizioni previste dalla presente determinazione comporta l'applicazione delle disposizioni sanzionatorie previste dalla normativa vigente ed, in particolare, dagli artt. 141 e 148, commi 5 e 6, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

Art. 8.

1. I lotti dei medicinali già prodotti alla scadenza del termine ultimo di cui all'art. 3 possono essere commercializzati fino alla scadenza naturale indicata in etichetta.

Art. 9.

1. La presente determinazione sarà pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana ed entra in vigore dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione.

Roma, 14 maggio 2012

Il direttore dell'ufficio: MARRA

ALLEGATO 1

DETERMINAZIONE V&A N. 666 DEL 14 MAGGIO 2012

ELENCO DEI PRINCIPI ATTIVI E DEI MEDICINALI EX GALENICI CORRISPONDENTI

SODIO CALCIO EDETATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030657	Sodio calcio edetato S.A.L.F.	1 g/10 ml concentrato per soluzione iniettabile confezioni: 011 5 fiale 10 ml 023 50 fiale 10 ml	**Confezioni fino a 5 fiale RR** **Confezioni oltre 5 fiale OSP**
030787	Sodio calcio edetato Monico	1 g/10 ml concentrato per soluzione iniettabile confezioni: 016 5 fiale 10 ml	

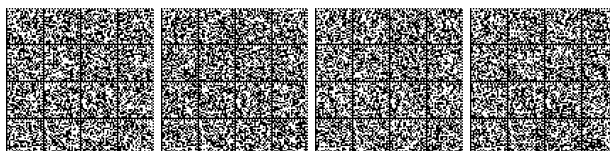
MORFINA CLORIDRATO E ATROPINA SOLFATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
031368	Morfina cloridrato e atropina solfato Monico	10 mg/ml / 0,5 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare confezioni: 018 5 fiale 1 ml	**RMR (TAB II-A)**

SODIO INDIGOTINDISOLFONATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
032592	Sodio Indigotindisolfonato S.A.L.F	40 mg/10 ml soluzione iniettabile confezioni: 014 10 fiale 10 ml 026 50 fiale 10 ml 80 mg/5 ml soluzione iniettabile confezioni: 038 10 fiale 5 ml 040 50 fiale 5 ml	**OSP**
030806	Sodio Indigotindisolfonato Monico	40 mg/10 ml soluzione iniettabile confezioni: 018 10 fiale 10 ml	

SODIO TIOSOLFATO

n. AIC	nome medicinale	confezioni	Regime fornitura
030807	Sodio tiosolfato Monico	1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 010 5 fiale 10 ml	**Confezioni fino a 5 fiale RR** **Confezioni oltre 5 fiale e oltre 10 ml OSP**
030685	Sodio tiosolfato S.A.L.F.	1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 010 5 fiale 10 ml 022 50 fiale 10 ml 12,5 g/50 ml concentrato per soluzione per infusione confezioni: 034 flaconcino 50 ml	

ALLEGATO 2

DETERMINAZIONE N. V&A n. 666 del 14 maggio 2012

SODIO CALCIO EDETATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Sodio calcio edetato <***nome ditta***> 1 g/10 ml concentrato per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una fiala contiene:
Principio attivo*:* Sodio calcio edetato 1 g

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Complessante dei metalli. Antidoto negli avvelenamenti da piombo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Somministrazione intramuscolare profonda
Adulti e bambini
La dose totale giornaliera è di 1 g per m^2 di superficie corporea, suddivisa in dosi singole uguali da somministrare ogni 8-12 ore. La terapia va protratta per 5 giorni consecutivi. Sospendere quindi la somministrazione per 2-4 giorni e quindi ripetere, se necessario, la somministrazione per ulteriori 5 giorni, secondo lo schema posologico sopra riportato.
ATTENZIONE: la somministrazione intramuscolare può risultare dolorosa. E' quindi consigliabile di addizionare il volume di soluzione che si intende somministrare con soluzioni iniettabili di procaina o lidocaina ottenendo una concentrazione finale di anestetico pari allo 0.5%.

Somministrazione endovenosa
Adulti e bambini
La dose totale giornaliera è di 1 g per m^2 di superficie corporea. Ogni grammo di sodio calcio edetato va diluito in 250 – 500 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 0.9% (soluzione fisiologica) o di soluzione iniettabile di glucosio 5%. L'infusione va protratta per 8-12 ore e ripetuta per 5 giorni consecutivi. Dopo un intervallo di 2-4 giorni si può ripetere la somministrazione, se necessario, secondo lo schema posologico sopra riportato.
Pazienti con insufficienza renale
La posologia è in funzione dei valori di creatininemia**:**
- concentrazione sierica di creatinina compresa fra 2 e 3 mg/dl: somministrare 500 mg per m^2 di superficie corporea ogni 24 ore per 5 giorni.
- concentrazione sierica di creatinina compresa fra 3 e 4 mg/dl: somministrare 500 mg per m^2 di superficie corporea per tre volte a distanza di 48 ore l'una dall'altra
- concentrazione sierica di creatinina superiore a 4 mg/dl: somministrare 500 mg per m^2 di superficie corporea una volta alla settimana.

Non somministrare il medicinale in caso di anuria
L'infusione va protratta per 8-12 ore e ripetuta per 5 giorni consecutivi. Dopo un intervallo di 2-4 giorni si può ripetere la somministrazione, se necessario, secondo lo schema posologico sopra riportato.
Grave intossicazione in pazienti sintomatici
In caso di grave intossicazione, la dose massima raggiungibile è 75 mg/kg/die negli adulti e 1500 mg per m^2 di superficie corporea /die nei bambini.

Sodio calcio edetato può inizialmente aggravare i sintomi di intossicazione da piombo; è quindi consigliabile, soprattutto nei pazienti sintomatici o che ricevono dosi elevate di medicinale, somministrare, 4 ore prima della somministrazione di sodio calcio edetato, dimercaprolo al dosaggio di 4 mg per kg di peso corporeo, e quindi ulteriori 3-4 mg per kg di peso corporeo concomitantemente alla somministrazione di sodio calcio edetato, ma attraverso una diversa sede di somministrazione.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- gravi patologie renali;
- anuria;
- epatiti;
- generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (vedere par. 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Sodio calcio edetato può indurre gravi effetti indesiderati, talvolta fatali.
Il medicinale può inizialmente aggravare i sintomi da intossicazione da piombo, in quanto mobilita tale metallo dai depositi corporei: in tal caso, somministrare dimercaprolo (vedere par. 4.2).
In pazienti con encefalopatia da piombo ed edema cerebrale si può manifestare un aumento della pressione intracranica che potrebbe risultare fatale. In tali pazienti la somministrazione intramuscolare è da preferire. Nel caso sia invece indispensabile somministrare il farmaco per via endovenosa, evitare una velocità di infusione rapida.
E' necessario mantenere un adeguato flusso urinario durante il trattamento con il medicinale (vedere par. 4.3).
E' indispensabile monitorare le proteinuria, l'ematuria e la funzione renale durante il trattamento con sodio calcio edetato al fine di escludere eventuali danni renali iatrogeni.
Il medicinale non deve essere somministrato per via orale in quanto potrebbe determinare un aumento dell'assorbimento intestinale del piombo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
Sodio calcio edetato può chelare numerosi metalli bivalenti e trivalenti, incluso lo zinco, aumentandone l'eliminazione. Uno schema posologico intermittente permette di evitare quadri clinici da deficienza di zinco.

4.6 Gravidanza e allattamento
Gravidanza
Gli studi sull'utilizzo del medicinale nel corso della gravidanza sono insufficienti per evidenziarne gli effetti sulla gravidanza stessa e sullo sviluppo.
Si raccomanda quindi di non somministrare il medicinale se non in caso di assoluta necessità e sotto stretto controllo medico.
Allattamento
Non è noto se il medicinale venga escreto nel latte materno né se influisca sulla quantità o sulla composizione del latte materno. Fin quando non saranno disponibili ulteriori dati, è necessario utilizzare cautela quando si usa il Sodio calcio edetato in donne che stanno allattando.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari
Il medicinale non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati del sodio calcio edetato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario
Dermatite, lesioni di tipo maculare, papule, eruzioni cutanee.

Patologie cardiache
Ipotensione, inversione dell'onda T.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, diarrea, sete, anoressia, dolore addominale.

Patologie del sistema nervoso
Miagia, cefalea, ottundimento, formicolio.

Patologie renali ed urinarie
Nefrotossicità, oliguria, insufficienza renale grave, aumento dei livelli di creatinina, proteinuria, glicosuria, tenesmo vescicale.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Congestione nasale, starnuti.

Patologie del metabolismo e della nutrizione
Ipocalcemia (in caso di infusione eccessivamente rapida), deficienza di zinco.

Patologie del sistema ematico e linfatico
Anemia, prolungamento del tempo di protrombina.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo
Debolezza muscolare, dolorabilità alle articolazioni, crampi.

Patologie dell'occhio:
Lacrimazione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Febbre, flebite alla sede di infusione

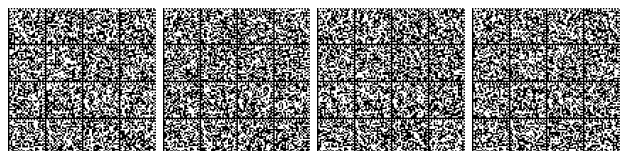
4.9 Sovradosaggio
Il sovradosaggio può determinare una mobilizzazione di una quantità elevata di piombo e quindi scatenare o accentuare i sintomi dell'intossicazione: si raccomanda, nei pazienti sintomicatici la somministrazione di dimercaprolo (vedere par. 4.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: antidoti - codice ATC: V03AB03.
Sodio calcio edetato forma complessi stabili e solubili con metalli bivalenti e trivalenti determinandone quindi un aumento dell'escrezione urinaria.
Sodio calcio edetato è, quindi, in grado di chelare il piombo extracellulare determinandone un aumento dell'escrezione urinaria dalle 20 alle 50 volte. Il farmaco risulta efficace nel mobilizzare il piombo depositato principalmente a livello dei tessuti molli, del sistema nervoso centrale e dal globuli rossi.
Il farmaco può aumentare l'escrezione anche di altri metalli bi- e trivalenti, come lo zinco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Distribuzione
Dopo somministrazione, sodio calcio edetato si distribuisce ampiamente nel fluido extracellulare senza penetrare nelle cellule.
Il volume di distribuzione, sia in pazienti con funzionalità renale integra che alterata, è di 0.19 l/kg.
Metabolismo
Sodio calcio edetato non subisce metabolizzazione.
Escrezione
Sodio calcio edetato viene escreto per via renale mediante libera filtrazione glomerulare.
Il 50% di una dose somministrata viene escreto nella prima ora e più del 95% nelle 24 ore dalla somministrazione.
La clearance varia a seconda della funzionalità renale in funzione della clearance della clearance della creatinina: nei soggetti con funzionalità renale normale, la clearance è di circa 76.3 ml/min, mentre nel caso di soggetti con insufficienza renale, la clearance è di 28.2 ml/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
<da completare a cura dell'azienda>

6.2 Incompatibilità
Non somministrare sodio calcio edetato insieme ad altri medicinali.
Il medicinale è incompatibile con Amfotericina B, idralazina, sodio lattato, soluzioni di glucosio con concentrazione superiori al 5%, Ringer, Ringer Lattato, Ringer acetato.

Non miscelare assieme a soluzioni saline contenenti metalli bi- o trivalenti, al fine di evitare la chelazione di tali ioni e quindi annullare l'efficacia del medicinale.
Utilizzare come soluzioni diluenti solo sodio cloruro 0.9% (soluzione fisiologica) o glucosio 5%.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura dell'azienda>

Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo l'apertura del contenitore; dopo l'uso, il contenitore (e l'eventuale medicinale residuo) deve essere eliminato, anche se parzialmente utilizzato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura dell'azienda>

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura dell'azienda>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura dell'azienda>

Sodio calcio edetato deve essere conservato nei magazzini o nei luoghi di stoccaggio lontano da sodio edetato, per ridurre il rischio di confusione tra i due medicinali.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura dell'azienda>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura dell'azienda>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura dell'azienda>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

data della determinazione AIFA

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Sodio calcio edetato <*nome ditta*> 1 g/10 ml concentrato per soluzione iniettabile

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antidoti.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Complessante dei metalli. Antidoto negli avvelenamenti da piombo.

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- gravi patologie renali;
- anuria;
- epatiti;
- generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (vedere Avvertenze speciali).

PRECAUZIONI PER L'USO

Sodio calcio edetato può indurre gravi effetti indesiderati, talvolta fatali.
Il medicinale può inizialmente aggravare i sintomi da intossicazione da piombo, in quanto mobilita tale metallo dai depositi corporei: in tal caso, somministrare dimercaprolo (vedere Dose, modo e tempo di somministrazione).

In pazienti con encefalopatia da piombo ed edema cerebrale si può manifestare un aumento della pressione intracranica che potrebbe risultare fatale. In tali pazienti la somministrazione intramuscolare è da preferire. Nel caso sia invece indispensabile somministrare il farmaco per via endovenosa, evitare una velocità di infusione rapida.
E' necessario mantenere un adeguato flusso urinario durante il trattamento con il medicinale (vedere Controindicazioni).
E' indispensabile monitorare le proteinuria, l'ematuria e la funzione renale durante il trattamento con sodio calcio edetato al fine di escludere eventuali danni renali iatrogeni.
Il medicinale non deve essere somministrato per via orale in quanto potrebbe determinare un aumento dell'assorbimento intestinale del piombo.

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Sodio calcio edetato può chelare numerosi metalli bivalenti e trivalenti, incluso lo zinco, aumentandone l'eliminazione. Uno schema posologico intermittente permette di evitare quadri clinici da deficienza di zinco.

AVVERTENZE SPECIALI
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
Gravidanza
Gli studi sull'utilizzo del medicinale nel corso della gravidanza sono insufficienti per evidenziarne gli effetti sulla gravidanza stessa e sullo sviluppo. Si raccomanda quindi di non somministrare il medicinale se non in caso di assoluta necessità e sotto stretto controllo medico.
Allattamento
Non è noto se il medicinale venga escreto nel latte materno né se influisca sulla quantità o sulla composizione del latte materno. Fin quando non saranno disponibili ulteriori dati, è necessario utilizzare cautela quando si usa il Sodio calcio edetato in donne che stanno allattando.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il medicinale non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Somministrazione intramuscolare profonda
Adulti e bambini
La dose totale giornaliera è di 1 g per m^2 di superficie corporea, suddivisa in dosi singole uguali da somministrare ogni 8-12 ore. La terapia va protratta per 5 giorni consecutivi. Sospendere quindi la somministrazione per 2-4 giorni e quindi ripetere, se necessario, la somministrazione per ulteriori 5 giorni, secondo lo schema posologico sopra riportato.
ATTENZIONE: la somministrazione intramuscolare può risultare dolorosa. E' quindi consigliabile di addizionare il volume di soluzione che si intende somministrare con soluzioni iniettabili di procaina o lidocaina ottenendo una concentrazione finale di anestetico pari allo 0.5%.

Somministrazione endovenosa
Adulti e bambini
La dose totale giornaliera è di 1 g per m^2 di superficie corporea. Ogni grammo di sodio calcio edetato va diluito in 250 – 500 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 0.9% (soluzione fisiologica) o di soluzione iniettabile di glucosio 5%. L'infusione va protratta per 8-12 ore e ripetuta per 5 giorni consecutivi. Dopo un intervallo di 2-4 giorni si può ripetere la somministrazione, se necessario, secondo lo schema posologico sopra riportato.
Pazienti con insufficienza renale
La posologia è in funzione dei valori di creatininemia**:**
- concentrazione sierica di creatinina compresa fra 2 e 3 mg/dl: somministrare 500 mg per m^2 di superficie corporea ogni 24 ore per 5 giorni.
- concentrazione sierica di creatinina compresa fra 3 e 4 mg/dl: somministrare 500 mg per m^2 di superficie corporea per tre volte a distanza di 48 ore l'una dall'altra
- concentrazione sierica di creatinina superiore a 4 mg/dl: somministrare 500 mg per m^2 di superficie corporea una volta alla settimana.

Non somministrare il medicinale in caso di anuria

L'infusione va protratta per 8-12 ore e ripetuta per 5 giorni consecutivi. Dopo un intervallo di 2-4 giorni si può ripetere la somministrazione, se necessario, secondo lo schema posologico sopra riportato.

Grave intossicazione in pazienti sintomatici

In caso di grave intossicazione, la dose massima raggiungibile è 75 mg/kg/die negli adulti e 1500 mg per m^2 di superficie corporea /die nei bambini.

Sodio calcio edetato può inizialmente aggravare i sintomi di intossicazione da piombo; è quindi consigliabile, soprattutto nei pazienti sintomatici o che ricevono dosi elevate di medicinale, somministrare, 4 ore prima della somministrazione di sodio calcio edetato, dimercaprolo al dosaggio di 4 mg per kg di peso corporeo, e quindi ulteriori 3-4 mg per kg di peso corporeo concomitantemente alla somministrazione di sodio calcio edetato, ma attraverso una diversa sede di somministrazione.

Non somministrare sodio calcio edetato insieme ad altri medicinali.
Il medicinale è incompatibile con Amfotericina B, idralazina, sodio lattato, soluzioni di glucosio con concentrazione superiori al 5%, Ringer, Ringer Lattato, Ringer acetato.
Non miscelare assieme a soluzioni saline contenenti metalli bi- o trivalenti, al fine di evitare la chelazione di tali ioni e quindi annullare l'efficacia del medicinale.
Utilizzare come soluzioni diluenti solo sodio cloruro 0.9% (soluzione fisiologica) o glucosio 5%.

SOVRADOSAGGIO

Il sovradosaggio può determinare una mobilizzazione di una quantità elevata di piombo e quindi scatenare o accentuare i sintomi dell'intossicazione: si raccomanda, nei pazienti sintomicatici la somministrazione di dimercaprolo (vedere Dose, modo e tempo di somministrazione).

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, calcio edetato può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di calcio edetato. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario
Dermatite, lesioni di tipo maculare, papule, eruzioni cutanee.

Patologie cardiache
Ipotensione, inversione dell'onda T.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, diarrea, sete, anoressia, dolore addominale.

Patologie del sistema nervoso
Miagia, cefalea, ottundimento, formicolio.

Patologie renali ed urinarie
Nefrotossicità, oliguria, insufficienza renale grave, aumento dei livelli di creatinina, proteinuria, glicosuria, tenesmo vescicale.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Congestione nasale, starnuti.

Patologie del metabolismo e della nutrizione
Ipocalcemia (in caso di infusione eccessivamente rapida), deficienza di zinco.

Patologie del sistema ematico e linfatico
Anemia, prolungamento del tempo di protrombina.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo
Debolezza muscolare, dolorabilità alle articolazioni, crampi.

Patologie dell'occhio

Lacrimazione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Febbre, flebite alla sede di infusione.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo l'apertura del contenitore; dopo l'uso, il contenitore (e l'eventuale medicinale residuo) deve essere eliminato, anche se parzialmente utilizzato.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Sodio calcio edetato deve essere conservato nei magazzini o nei luoghi di stoccaggio lontano da sodio edetato, per ridurre il rischio di confusione tra i due medicinali.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
Una fiala contiene:
Principio attivo*:* Sodio calcio edetato 1 g
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Concentrato per soluzione iniettabile
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
data determinazione AIFA

MORFINA E ATROPINA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Morfina cloridrato e atropina solfato <***nome ditta***>10 mg/ml / 0.5 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

<u>Principi attivi</u>:	Morfina cloridrato	10 mg
	Atropina solfato	0,5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere par. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare
La soluzione è trasparente e priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento del dolore da moderato a grave e/o resistente agli altri antidolorifici, in particolare dolore associato a neoplasie, a infarto del miocardio e dopo gli interventi chirurgici.
Coadiuvante nell'anestesia

4.2 Posologia e modo di somministrazione
<u>Somministrazione intramuscolare</u>
Adulti
Una fiala da ripetere, se necessario, ogni 4-6 ore.
Anziani o pazienti debilitati
In tali soggetti è consigliabile una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4)
Insufficienza epatica e renale
Nei pazienti con insufficienza epatica e/o renale moderata (VFG 10-50 ml/min) si raccomanda una riduzione del dosaggio del 25%; nei pazienti con insufficienza renale severa (VFG <10 ml/min) la dose deve essere ridotta del 50%.
<u>Somministrazione rettale</u>
Il medicinale può essere somministrato anche per via rettale, diluendo il contenuto di 1 o 2 fiale in circa 250 ml di acqua tiepida.

4.3. Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo o a molecole chimicamente derivate dalla morfina. L'ipersensibilità verso la morfina è caratterizzata da rossore al viso, prurito e broncospasmo (la somministrazione potrebbe causare la comparsa di reazioni anafilattiche);
- tutte le forme di addome acuto ed ileo paralitico;
- glaucoma ad angolo chiuso;
- reflusso esofageo;
- stenosi pilorica;
- ostruzione gastrointestinale
- colite ulcerosa;
- atonia intestinale;
- depressione respiratoria;
- durante un attacco di asma bronchiale
- insufficienza epatocellulare grave;
- scompenso cardiaco secondario ad infezioni croniche del polmone;
- traumatismo cranico e in caso di ipertensione endocranica;
- dopo interventi chirurgici delle vie biliari;
- stati convulsivi;
- epilessia non controllata;
- alcolismo acuto e delirium tremens;
- ipertrofia prostatica;
- stati di depressione del sistema nervoso centrale, in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti ecc. (vedere par. 4.5);
- in associazione con IMAO, incluso il furazolidone, o dopo meno di 2-3 settimane dalla sospensione del precedente trattamento;
- in caso di trattamento concomitante con naltrexone;
- gravidanza, analgesia ostetrica e durante l'allattamento (vedere par. 4.6);

Il medicinale è controindicato in età pediatrica.

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Morfina cloridrato e atropina solfato deve essere somministrata con cautela nei soggetti anziani e molto anziani o debilitati per i quali può essere necessario un aggiustamento della dose per possibile comparsa di eventi avversi a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale (vedere par. 4.2) ed in pazienti affetti da:

- disturbi cardiaci secondari a patologie polmonari croniche;
- alterazioni coronariche;
- ischemia acuta del miocardio;
- tachicardia;
- tachiaritmia;
- affezioni organico-cerebrali;
- insufficienza respiratoria e affezioni polmonari croniche (particolarmente se accompagnate da ipersecrezione bronchiale) e comunque in tutte le condizioni ostruttive delle vie respiratorie e in caso di ridotta riserva ventilatoria (come, ad esempio, in caso di cifoscoliosi ed obesità) ;
- ileostomia o colostomia;
- coliche renali e biliari;
- mixedema;
- ipotiroidismo;
- ipertiroidismo;
- epatite acuta ed epatopatie acute;
- funzionalità renale e/o epatica ridotta (vedere par. 4.2);
- insufficienza adrenocorticale;
- stati ipotensivi gravi e shock;
- rallentamento del transito gastrointestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo;
- ipertrofia prostatica ed altre uropatie ostruttive;
- miastenia grave;
- assuefazione agli oppioidi;
- affezioni cardiovascolari ed aritmie cardiache.

La morfina per il suo effetto analgesico e per la sia azione sul livello della coscienza, sul diametro pupillare e sulla dinamica respiratoria, può rendere difficile la valutazione clinica del paziente ed ostacolare la diagnosi di quadri addominali acuti.

Inducendo in modo variabile il rilascio di istamina, provoca vasodilatazione e diminuzione della pressione telediastolica. Questo può essere vantaggioso nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in seguito a recente infarto miocardico, ma è un problema in caso di disfunzioni delle valvole aortiche e nei disturbi coronarici di una certa importanza. E' pratica comune la somministrazione di morfina in caso di insufficienza ventricolare sinistra acuta al fine di ridurre il precarico ventricolare per mezzo della vasodilatazione indotta dall'istamina.

La morfina può risultare inattiva nelle nevralgie pure, così come in alcuni stati dolorosi come la sindrome talamica e le lesioni del midollo spinale. In tali casi risulta utile l'impiego di anticonvulsivanti, antidepressivi e fenotiazine a lunga durata.

La somministrazione di morfina, specie se prolungata, determina la comparsa di tolleranza e dipendenza.

La <u>tolleranza</u> all'effetto analgesico della morfina si presenta come riduzione progressiva dell'efficacia e della durata dell'analgesia e comporta, come conseguenza, un aumento del dosaggio. La tolleranza all'inibizione dei centri del respiro si sviluppa parallelamente per cui l'aggiustamento del dosaggio non comporta il rischio di una depressione respiratoria.

Contemporaneamente alla tolleranza ai diversi effetti della morfina e con lo stesso meccanismo d'azione, si sviluppa la <u>dipendenza</u>. La tolleranza ai narcotici-analgesici non consegue ad un fenomeno di desensibilizzazione recettoriale, ma è indice dello sviluppo di meccanismi neurobiologici di segno opposto rispetto a quelli indotti dagli oppioidi. Lo stabilirsi di meccanismi adattativi (che presuppongono la sintesi di nuove molecole proteiche) ristabilisce l'equilibrio della funzione perturbata dalla ripetuta azione farmacologica della morfina. Il nuovo equilibrio è sostenuto dalla stimolazione dei recettori μ-oppioidi da parte della morfina e dai meccanismi adattativi messi in essere dall'organismo e perdura fino a che la morfina stimola i recettori μ-oppioidi. In una condizione di tolleranza, l'interruzione della somministrazione di morfina evidenzia l'attività funzionale di questi meccanismi, che si rivela in termini di sintomi speculari rispetto agli effetti acuti del narcotico: iperalgesia e dolorabilità diffusa, diarrea, ipertensione, brividi di freddo, ecc. Questi sintomi nel loro insieme costituiscono la "<u>sindrome da astinenza</u>" la cui comparsa dimostra l'avvenuto sviluppo della dipendenza.

I sintomi da astinenza si manifestano di solito entro poche ore dall'assunzione dell'ultima dose, raggiungono l'intensità massima entro 36-72 ore, quindi regrediscono gradualmente. Questi sintomi includono nelle prime 24 ore

irrequietezza, sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, sudorazione ed orripilazione. Successivamente i sintomi progrediscono e sono aggravati dalla comparsa di fascicolazioni e spasmi muscolari, dolori addominali e alle gambe, lombalgia, talora severa, cefalea, starnuti, debolezza, ansia, irritabilità, alterazioni del sonno, insonnia, agitazione, anoressia, nausea, vomito, diarrea, disidratazione, perdita di peso, tachicardia, tachipnea, ipertensione, febbre e disturbi vasomotori.
In assenza di trattamento i sintomi di astinenza più evidenti scompaiono in 5-14 giorni.
Tolleranza e dipendenza si sviluppano molto lentamene in clinica, se la morfina viene somministrata per prevenire l'insorgenza del dolore e non al bisogno. I meccanismi di tossicodipendenza con il "*craving*" (tossicomania) da oppiacei presuppongono una fase di autosomministrazione, cioè schemi posologici e motivazioni alla base dell'assunzione di morfina diversi da quelli previsti per il controllo del dolore cronico in clinica. Per cui sono rari i casi di tolleranza di grado elevato e di comportamenti compulsivi di appetizione al farmaco che, se presenti, presuppongono un intervento specialistico. Anche l'eventuale fase di interruzione della terapia con oppiacei, da attuarsi con gradualità, non si accompagna in clinica a complicanze comportamentali; sempre che la causa algogena sia stata rimossa.
Peraltro il rischio di dipendenza esiste, per cui la morfina non deve essere utilizzata in stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o in pazienti che non siano sotto stretta sorveglianza medica.
La tolleranza agli effetti farmacologici della morfina si attenua e scompare in pochi giorni dopo l'interruzione assieme alla scomparsa dei sintomi di astinenza , cioè della tolleranza.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
La contemporanea somministrazione di agenti che deprimono il sistema nervoso centrale, quali alcool o farmaci quali anestetici generali, ipnotici, sedativi, ansiolitici, neurolettici, antidepressivi triciclici, ed antiistaminici, può potenziare gli effetti della morfina, particolarmente quello sulla funzione respiratoria.
La morfina, inoltre, può ridurre l'azione dei diuretici e potenziare gli effetti degli agenti di blocco neuromuscolare e dei miorilassanti in genere, del dicumarolo e degli altri anticoagulanti orali.
I pazienti al risveglio dall'anestesia sono particolarmente vulnerabili alla depressione respiratoria causata dalla morfina. L'acidosi respiratoria secondaria all'ipercapnia acuta, può causare una riattivazione dei miorilassanti a lunga durata al termine dell'anestesia, cui consegue una ulteriore depressione respiratoria. Quanto detto sopra, insieme agli effetti intrinseci della morfina sull'innervazione motoria efferente dei muscoli respiratori, può sfociare in breve tempo in una crisi respiratoria.
Nei pazienti emodializzati in terapia con cimetidina e morfina sono stati riportati casi di confusione e grave depressione respiratoria.
La morfina, inducendo la liberazione di ormone antidiuretico, riduce l'efficacia dei diuretici; inoltre, causando spasmo dello sfintere della vescica, può provocare ritenzione urinaria, in particolare in soggetti con prostatismo precoce.
Interazioni potenzialmente utili sono invece quelle con antidepressivi triciclici, aspirina e altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, per i quali si ha un potenziamento degli effetti analgesici con conseguente riduzione del dosaggio di morfina.
Gli anticonvulsivanti del tipo della carbamazepina possono incrementare l'analgesia e la sedazione indotte dall'oppiaceo.
Associazioni controindicate
Per la presenza di morfina:
- farmaci inibitori delle monoaminoossidasi (compreso il furazolidone): A causa dell'inibizione del Sistema Nervoso Centrale, la cosomministrazione può provocare ipotensione e depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.3);
- naltrexone. In caso di cosomministrazione, il paziente può risultare insensibile all'effetto antalgico della morfina;

Per la presenza di atropina:
- derivati della Belladonna. possono determinare un aumento dell'attività colinergica;
- alotano: attenuazione dell'effetto depressorio sulla frequenza cardiaca;
- procainamide: aumento degli effetti vagali a livello della conduzione atrio-ventricolare;
- metacolina: inibizione della broncocostrizione indotta da meta colina.

Associazioni sconsigliate
- alcool. L'alcool incrementa l'effetto sedativo della morfina. L'alterazione della vigilanza può rendere pericoloso la guida e l'uso di macchine. L'assunzione di bevande alcoliche e di farmaci contenenti alcool è sconsigliata.

Associazioni che richiedono particolari precauzioni d'impiego

- rifampicina. La cosomministrazione causa una diminuzione della concentazione e dell'attività della morfina e del suo metabolita attivo. Durante e al termine ella terapia con rifampicina occorre tenere sotto osservazione il paziente ed eventualmente procedere ad una modifica della posologia della morfina
- cimetidina ed altri farmaci inibitori del citocromo-P450. Tali farmaci comportano un rallentamento della degradazione della morfina, determinandone in aumento della concentrazione plasmatica.

Associazione da tenere in considerazione

- barbiturici
- benzodiazepine e altri ansiolitici. In caso di cosomministrazione si ha aumento del rischio di depressione respiratoria, anche fatale in caso di sovradosaggio.
- altri analgesici morfinici agonisti (alfentanil, codeina, dextromoramide, destropropossifene, diidrocodeina, fentanil, petidina, fenoperidina, remifentanil, sulfentanil, tramadolo)
- antitussivi morfino-simili (destrometorfano)
- antitussivi morfinici (codeina)
- vari farmaci sedativi (neurolettici, antidepressivi, miorilassanti, antistaminici) la cosomministrazione può causare un incremento della depressione centrale con aumentato rischio di alterazione dello stato d vigilanza che può rendere pericolosa la guida e l'uso di macchinari.
- anticoagulanti orali (tra cui il dicumarolo). La morfina può potenziarne gli effetti.
- diuretici. L'azione diuretica può risultare ridotta.

4.6 Gravidanza e allattamento

Il medicinale è controindicato durante la gravidanza, nell'analgesia ostetrica e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Sia la morfina che l'atropina compromettono la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.
Tali effetti possono essere più marcati se il medicinale è assunto in combinazione ad alcool o altri farmaci sedativi (vedere par. 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di morfina cloridrato e atropina solfato, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche.

Patologie endocrine

La morfina riduce l'increzione del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) conseguente a stress e di gonadoreline. Di conseguenza si ha una diminuzione di produzione di ACTH e di glucocorticoidi, così come di LH, FSH e di steroidi sessuali. La morfina aumenta inoltre l'increzione di prolattina, che può accentuare le conseguenze della ridotta produzione di testosterone nel maschio. Inoltre, può aumentare la produzione di ormone antidiuretico (ADH).
L'atropina può influire sui livelli di ormone della crescita.

Disturbi psichiatrici

Sono possibili modificazioni psicologiche, come eccitazione, insonnia, irritabilità, agitazione, euforia e disforia, ovvero sedazione ed astenia, depressione del tono dell'umore, ottundimento mentale e stati di indifferenza, psicosi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Porfiria, ipertermia, ipotermia.

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, disorientamento, vertigini, alterazioni della memoria a breve termine, psicosi, aumento della pressione endocranica che può aggravare preesistenti patologie dell'encefalo.

Patologie dell'occhio

Miosi, midriasi, diplopia, disturbi dell'accomodazione, variazioni della pressione intraoculare, turbe della visione, disturbi nell'accomodazione

Patologie cardiache

Angina, aritmie, bradicardia transitoria (seguita da tachicardia, palpitazioni ed artimie), blocco atrioventricolare, ipertensione, bradicardia.

Patologie vascolari
La somministrazione acuta di morfina produce vasodilatazione periferica, riduce le resistenze periferiche ed attenua i riflessi vasomotori. Questi effetti non sono avvertiti dal paziente in posizione supina ma possono dar luogo ad episodi di ipotensione ortostatica e sincope se il paziente assume la posizione eretta. A questi effetti insorge tolleranza dopo poche ripetute a breve distanza di tempo.
La morfina, anche a dosi terapeutiche, determina depressione respiratoria ed in minor misura depressione circolatoria. Comunque, anche a seguito di somministrazione orale o parenterale di narcotici-analgesici, sono stati segnalati casi di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Depressione respiratoria: la depressione respiratoria è, in genere, di grado lieve o moderato e senza conseguenze di rilievo nei soggetti con integrità della funzione respiratoria; tuttavia, può indurre gravi conseguenze nei pazienti con affezioni bronco-polmonari come la formazione di atelectasia. Comunque, anche a seguito di somministrazione orale o parenterale di narcotici-analgesici, sono stati segnalati casi di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso.
Riduzione delle secrezioni bronchiali.

Patologie gastrointestinali
La somministrazione acuta di morfina può produrre nausea e conati di vomito, sia per stimolazione della CTZ che per una sensibilizzazione della stimolazione labirintica. La morfina riduce la secrezione gastrica e duodenale, aumenta il tono della muscolatura liscia intestinale e rallenta la progressione dell'oda peristaltica. Produce stipsi di tipo spastico.
L'atropina può indurre rigurgito esofageo.

Patologie epatobiliari
La somministrazione acuta di morfina produce costrizione dello sfintere di Oddi e conseguente aumento della pressione delle vie biliari che può accentuare il senso di nausea e fastidio epigastrico e accentuare o scatenare il dolore da colica biliare.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Arrossamento al volto, del collo e delle regioni superiori del torace, sudorazione o secchezza della cute, prurito, orticaria ed altre reazioni cutanee.
L'atropina può ridurre l'attività delle ghiandole sudoripare.

Patologie renali e urinarie
La morfina aumenta il tono muscolare degli ureteri ma l'effetto è bilanciato dall'oliguria di origine ormonale. Prolunga i tempi di svuotamento della vescica ma a questo effetto compare rapida tolleranza.

Per quanto riguarda la sindrome da astinenza vedere il par. 4.4

4.9 Sovradosaggio
<u>*Sintomi*</u>
Un accidentale sovradosaggio di morfina cloridrato ed atropina solfato <nome ditta> può determinare la comparsa di sintomi riferibili sia alla morfina che all'atropina.
Morfina
I segni di sovradosaggio da morfina consistono in grave depressione respiratoria, circolatoria e dello stato di coscienza che può progredire fino all'arresto respiratorio, al collasso e al coma. Altri segni di tossicità acuta sono miosi estrema, ipotermia e flaccidità dei muscoli scheletrici.
In casi gravi si possono sviluppare insufficienza circolatoria e coma, che può evolvere a morte del paziente. Nella fase di coma si ha rilasciamento degli sfinteri, incluso quello pupillare, e quindi midriasi.
Casi meno gravi possono manifestarsi con nausea, vomito, tremori, disforia, ipotermia, ipotensione, una conseguenza del sovradosaggio potrebbe essere rappresentata anche da rabdomiolisi che evolve in insufficienza renale.
Atropina
Il sovradosaggio di atropina si manifesta con secchezza delle mucose, dilatazione della pupilla, tachicardia, febbre e rash cutanei; inoltre si possono osservare sintomi neurologici quali disorientamento, allucinazioni, etc. che possono

persistere per 48 ore o più. In alcuni casi si può osservare depressione respiratoria, coma, collasso circolatorio e morte.

Trattamento

E' indispensabile mantenere e supportare la respirazione e la circolazione. Somministrare naloxone per via endovenosa a dosi comprese fra 0,4 e 2 mg ripetuti ad intervalli di 2-3 minuti se necessario e fino ad un massimo di 10 mg sino al risveglio del paziente, che deve riprendere a respirare autonomamente, evitando per quanto è possibile di scatenare una crisi di astinenza. Lo stato di coscienza va in seguito mantenuto somministrando il naloxone per infusione endovenosa ad un dosaggio che eviti i sintomi di astinenza, fino a che le concentrazioni plasmatiche di agonista abbiamo raggiunto un livello di sicurezza.

Poiché l'atropina è eliminata per via renale, si consiglia la somministrazione endovenosa di liquidi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, oppioidi in associazione con antispastici – codice ATC: N02AG01.

Morfina

La morfina è un analgesico oppiaceo che agisce come agonista su specifici recettori siti nel sistema nervoso centrale e nel plesso mesenterico della parete addominale. I suoi effetti principali si manifestano sul sistema centrale con analgesia, depressione respiratoria, cambiamento dell'umore, obnubilamento mentale;sul sistema gastroenterico con nausea, o vomito, sulla muscolatura liscia con miosi, aumento del tono intestinale con riduzione della forza propulsiva, aumento della pressione biliare e del tono dell'uretere e dello sfintere vescicale.

La morfina aumenta la soglia del dolore ed è particolarmente efficace nei confronti dei dolori persistenti.

Atropina

L'atropina è un alcaloide antimuscarinico. Agisce come agonista dei recettori colinergici periferici muscarinici che vengono resi insensibili all'azione dell'acetilcolina che si libera dalle terminazioni nervose vegetative parasimpatiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Morfina

Il tempo di dimezzamento della morfina nel sangue e nel plasma è di 2,7 ore (1,2-4,9 ore) e di 2,95 ore(1,8-5 ore) rispettivamente. La clearance media è di 1,16 l/min (0,32-1,7 l/min) nel sangue e di 1,09 l/min (0,77-1,1 l/min) nel plasma. Gli elevati valori di clearance rappresentano circa il 75% del flusso sanguigno epatico (HBF), da cui emerge che il fattore principale nella clearance della morfina è l'HBF e non la capacità intrinseca degli enzimi epatici. Essendo la clearance soprattutto flusso-dipendente, farmaci e fattori ambientali che agiscano da induttori metabolici non alterano di molto la clearance e il tempo di dimezzamento della morfina pur influenzando la biodisponibilità orale.

La morfina è discretamente idrofila e perciò ha un volume di distribuzione minore della maggior parte degli oppioidi comunemente impiegati. Il valore del volume di distribuzione apparente allo steady-state è di 2-3l/kg. La curva concentrazione plasmatica-tempo è di tipo bi- e triesponenziale. Nell'uomo, le concentrazioni maggiori sono state riscontrate nel sangue, nella bile, nei polmoni e nel fegato. Un profilo di distribuzione simile è stato rilevato nei neonati di madri tossicodipendenti morti 3-5 giorni dopo la nascita.

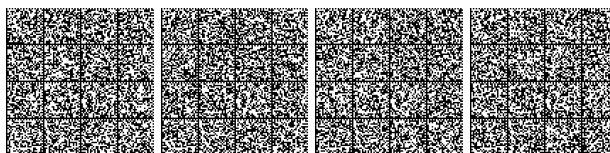
L'ingresso nel farmaco nel sistema nervoso centrale è ostacolato in maniera significativa dalla barriera ematoencefalica; infatti la morfina, somministrata intraventricolarmente, si dimostra fino a 900 volte più potente rispetto a quella somministrata per via sistemica. Inoltre il tempo necessario per ottenere l'effetto massimo è maggiore per la morfina che per altri oppioidi come petidina, fentanil e matadone, i quali hanno una maggiore lipofilia. Da indagini eseguite dopo somministrazione epidurale nel trattamento del dolore dei pazienti effetti da cancro, è emersa una correlazione lineare tra la dose di morfina e la sua concentrazione nel plasma che nel fluido cerebrospinale (CSF); il valore medio del rapporto tra la concertazione plasmatica e quella del CSF allo steady-state è di 132.

La morfina si lega per il 25-35% alle proteine plasmatiche perciò i fattori che alterano tale legame influiscono in modo trascurabile sul profilo farmacodinamico.

La quantità di farmaco che si ritrova nel latte materno è inferiore all'1% della dose; la sindrome da astinenza che si manifesta nei neonati di madri tossicodipendenti è quindi causata, con ogni probabilità dall'esposizione intrauterina all'oppioide.

Il fegato è il maggior sito di metabolizzazione della morfina, ma nonostante questo, l'escrezione epatica del farmaco, la sua clearance e il suo volume di distribuzione nei pazienti cirrotici si discostano di poco dai valori normali.

Tuttavia, a conferma del ruolo centrale del fegato nell'eliminazione dell'oppiaceo, si è registrato un aumento della durata dell'analgesia nei cani epatoectomizzati.

Soltanto una piccola percentuale di morfina viene escreta immodificata nelle urine. Per questo motivo, sebbene una insufficienza renale non modifichi il metabolismo e l'eliminazione della morfina come tale, nei pazienti nefropatici può

verificarsi un accumulo dei metaboliti della morfina, in particolare del metabolita attivo 6-glucoronide, con conseguente prolungamento dell'effetto oppioide e rischio di intossicazione.
L'età si è rilevata un fattore importante nel determinare la dose efficace di morfina: gli anziani, infatti, manifestano una maggiore sensibilità alla dose standard di farmaco e, pur non differendo nel picco di azione analgesica, mostrano una risposta più protratta. Nell'anziano la morfina ha una clearance ridotta ed un volume di distribuzione minore e ciò comporta, a parità di dose rispetto ad un soggetto giovane, una concentrazione plasmatica maggiore ed una più lunga durata d'azione.
La morfina viene estesamente biotrasformata e l'escrezione biliare dei metaboliti può dar luogo ad un certo grado di circolazione enteropatica. L'eliminazione della morfina e dei suoi metaboliti nelle feci si aggira attorno al 5-10%.
Atropina
L'atropina dopo somministrazione i.m. determina un picco plasmatico entro 30 minuti e la sua emivita plasmatica è compresa fra le 2 ore e le 5 ore. L'atropina si distribuisce rapidamente nei tessuti dopo somministrazione endovenosa (volume di distribuzione 3,297 l/kg in soggetti normali)e per il passaggio transplacentare raggiunge il feto, così come piccole quantità passano nel latte materno.
L'atropina attraversa la barriera emato-encefalica ed ha un'emivita di 4 ore.
Non è stato possibile dimostrare nell'uomo la presenza di esterasi capaci di inattivare l'atropina. Essa si lega per il 50% alle proteine plasmatiche ma scompare rapidamente dal sangue e circa l'80-90% è escreto nelle urine nelle 24 ore. Viene metabolizzata a livello epatico: circa il 50% della dose somministrata è escreta immodificata ed il rimanente come esteri dell'acido tropico e della tropina.

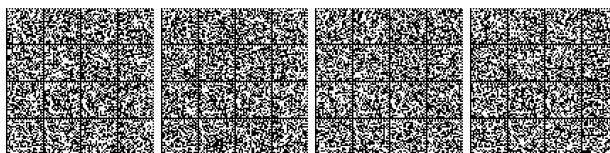
5.3 Dati preclinici di sicurezza
Nell'uomo la tossicità della morfina è stata studiata in caso di sovradosaggio, ma a causa della grande variabilità individuale nella sensibilità agli oppiacei è difficile determinare l'esatta dose tossica o letale. La presenza di dolore o di tolleranza diminuisce gli effetti tossici della morfina.
Il profilo tossicologico della morfina negli animali non è stato identificato in maniera sistematica in considerazione dell'ampia esperienza clinica.
Studi animali recenti hanno confermato alcuni bersagli della tossicità della morfina.
Nei ratti è stata dimostrata un'azione nefrotossica della morfina dopo somministrazione sottocutanea di dosi relativamente elevate (fino a 96 mg/kg).
Gli effetti avversi della morfina sullo sviluppo del feto e del neonato sono stati confermati nel ratto e nel topo. La morfina ha dimostrato di ridurre la liberazione di LH dall'ipofisi provocando riduzione dei livelli di testosterone, riduzione di peso degli organi femminili secondari e ridurre le popolazioni di cellule spermatogeniche. Gli effetti avversi della morfina sia in maschi sia in femmine sono in accordi con recenti risultati che dimostrano che la morfina ha azioni genotossiche significative in molti sistemo in-vivo. L'immunotossicità associata al trattamento con morfina è stata dimostrata in studi animali su molti parametri che forniscono un possibile meccanismo alla base di una ridotta resistenza ad una serie di infezioni. Alcune evidenze suggeriscono che parte di questo effetto possa essere mediato dal rilascio di cortisone endogeno

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Lista degli eccipienti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.2. Incompatibilità
Morfina cloridrato ed atropina solfato <***nome ditta***> non deve esser miscelato con altri medicinali.
La soluzione medicinale è incompatibile con aminofillina, sali sodici di barbiturici e fenitoina, aciclovir sodico, furosemide, eparina sodica, petidina, clorfenilramina, prometazina e edisilati e soluzioni alcaline

6.3 Validità
<da completare a cura del titolare AIC>
Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo l'apertura del contenitore; dopo l'uso, il contenitore (e l'eventuale medicinale residuo) deve essere eliminato, anche se parzialmente utilizzato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nel confezionamento originale per riparare il medicinale dal calore e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Istruzioni per l'uso

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Data determinazione AIFA

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Morfina cloridrato e atropina solfato <*nome ditta*>10 mg/ml / 0.5 mg/1 ml
soluzione iniettabile per uso intramuscolare

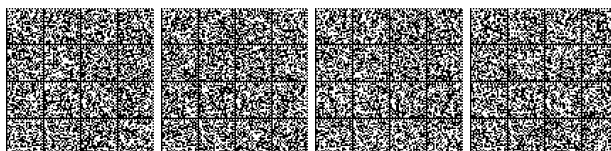
CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Analgesici, oppioidi in associazione con antispastici.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento del dolore da moderato a grave e/o resistente agli altri antidolorifici, in particolare dolore associato a neoplasie, a infarto del miocardio e dopo gli interventi chirurgici.
Coadiuvante nell'anestesia

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo o a molecole chimicamente derivate dalla morfina. L'ipersensibilità verso la morfina è caratterizzata da rossore al viso, prurito e broncospasmo (la somministrazione potrebbe causare la comparsa di reazioni anafilattiche);
- tutte le forme di addome acuto ed ileo paralitico;
- glaucoma ad angolo chiuso;
- reflusso esofageo;
- stenosi pilorica;
- ostruzione gastrointestinale
- colite ulcerosa;
- atonia intestinale;
- depressione respiratoria;
- durante un attacco di asma bronchiale
- insufficienza epatocellulare grave;
- scompenso cardiaco secondario ad infezioni croniche del polmone;
- traumatismo cranico e in caso di ipertensione endocranica;
- dopo interventi chirurgici delle vie biliari;
- stati convulsivi;
- epilessia non controllata;
- alcolismo acuto e delirium tremens;
- ipertrofia prostatica;
- stati di depressione del sistema nervoso centrale, in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti ecc. (vedere Interazioni);
- in associazione con IMAO, incluso il furazolidone, o dopo meno di 2-3 settimane dalla sospensione del precedente trattamento;
- in caso di trattamento concomitante con naltrexone;
- gravidanza, analgesia ostetrica e durante l'allattamento (vedere Avvertenze speciali);

Il medicinale è controindicato in età pediatrica.

PRECAUZIONI PER L'USO

Morfina cloridrato e atropina solfato deve essere somministrata con cautela nei soggetti anziani e molto anziani o debilitati per i quali può essere necessario un aggiustamento della dose per possibile comparsa di eventi avversi a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale (vedere Dose,modo e tempo di sommnistrazione) ed in pazienti affetti da:

- disturbi cardiaci secondari a patologie polmonari croniche;
- alterazioni coronariche;
- ischemia acuta del miocardio;
- tachicardia;
- tachiaritmia;
- affezioni organico-cerebrali;
- insufficienza respiratoria e affezioni polmonari croniche (particolarmente se accompagnate da ipersecrezione bronchiale) e comunque in tutte le condizioni ostruttive delle vie respiratorie e in caso di ridotta riserva ventilatoria (come, ad esempio, in caso di cifoscoliosi ed obesità) ;
- ileostomia o colostomia;
- coliche renali e biliari;
- mixedema;
- ipotiroidismo;
- ipertiroidismo;
- epatite acuta ed epatopatie acute;
- funzionalità renale e/o epatica ridotta (vedere Dose,modo e tempo di sommnistrazione);
- insufficienza adrenocorticale;
- stati ipotensivi gravi e shock;
- rallentamento del transito gastrointestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo;
- ipertrofia prostatica ed altre uropatie ostruttive;
- miastenia grave;
- assuefazione agli oppioidi;
- affezioni cardiovascolari ed aritmie cardiache.

La morfina per il suo effetto analgesico e per la sia azione sul livello della coscienza, sul diametro pupillare e sulla dinamica respiratoria, può rendere difficile la valutazione clinica del paziente ed ostacolare la diagnosi di quadri addominali acuti.

Inducendo in modo variabile il rilascio di istamina, provoca vasodilatazione e diminuzione della pressione telediastolica. Questo può essere vantaggioso nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in seguito a recente infarto miocardico, ma è un problema in caso di disfunzioni delle valvole aortiche e nei disturbi coronarici di una certa importanza. E' pratica comune la somministrazione di morfina in caso di insufficienza ventricolare sinistra acuta al fine di ridurre il precarico ventricolare per mezzo della vasodilatazione indotta dall'istamina.

La morfina può risultare inattiva nelle nevralgie pure, così come in alcuni stati dolorosi come la sindrome talamica e le lesioni del midollo spinale. In tali casi risulta utile l'impiego di anticonvulsivanti, antidepressivi e fenotiazine a lunga durata.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

La contemporanea somministrazione di agenti che deprimono il sistema nervoso centrale, quali alcool o farmaci quali anestetici generali, ipnotici, sedativi, ansiolitici, neurolettici, antidepressivi triciclici, ed antiistaminici, può potenziare gli effetti della morfina, particolarmente quello sulla funzione respiratoria.

La morfina, inoltre, può ridurre l'azione dei diuretici e potenziare gli effetti degli agenti di blocco neuromuscolare e dei miorilassanti in genere, del dicumarolo e degli altri anticoagulanti orali.

I pazienti al risveglio dall'anestesia sono particolarmente vulnerabili alla depressione respiratoria causata dalla morfina. L'acidosi respiratoria secondaria all'ipercapnia acuta, può causare una riattivazione dei miorilassanti a lunga durata al termine dell'anestesia, cui consegue una ulteriore depressione respiratoria. Quanto detto sopra, insieme agli effetti intrinseci della morfina sull'innervazione motoria efferente dei muscoli respiratori, può sfociare in breve tempo in una crisi respiratoria.

Nei pazienti emodializzati in terapia con cimetidina e morfina sono stati riportati casi di confusione e grave depressione respiratoria.

La morfina, inducendo la liberazione di ormone antidiuretico, riduce l'efficacia dei diuretici; inoltre, causando spasmo dello sfintere della vescica, può provocare ritenzione urinaria, in particolare in soggetti con prostatismo precoce.
Interazioni potenzialmente utili sono invece quelle con antidepressivi triciclici, aspirina e altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, per i quali si ha un potenziamento degli effetti analgesici con conseguente riduzione del dosaggio di morfina.
Gli anticonvulsivanti del tipo della carbamazepina possono incrementare l'analgesia e la sedazione indotte dall'oppiaceo.
Associazioni controindicate
Per la presenza di morfina:

- farmaci inibitori delle monoaminoossidasi (compreso il furazolidone): A causa dell'inibizione del Sistema Nervoso Centrale, la cosomministrazione può provocare ipotensione e depressione respiratoria (vedere paragrafo Controindicazioni);
- naltrexone. In caso di co-somministrazione, il paziente può risultare insensibile all'effetto antalgico della morfina;

Per la presenza di atropina:

- derivati della Belladonna. possono determinare un aumento dell'attività colinergica;
- alotano: attenuazione dell'effetto depressorio sulla frequenza cardiaca;
- procainamide: aumento degli effetti vagali a livello della conduzione atrio-ventricolare;
- metacolina: inibizione della broncocostrizione indotta da meta colina.

Associazioni sconsigliate

- alcool. L'alcool incrementa l'effetto sedativo della morfina. L'alterazione della vigilanza può rendere pericoloso la guida e l'uso di macchine. L'assunzione di bevande alcoliche e di farmaci contenenti alcool è sconsigliata.

Associazioni che richiedono particolari precauzioni d'impiego

- rifampicina. La cosomministrazione causa una diminuzione della concentazione e dell'attività della morfina e del suo metabolita attivo. Durante e al termine ella terapia con rifampicina occorre tenere sotto osservazione il paziente ed eventualmente procedere ad una modifica della posologia della morfina
- cimetidina ed altri farmaci inibitori del citocromo-P450. Tali farmaci comportano un rallentamento della degradazione della morfina, determinandone in aumento della concentrazione plasmatica.

Associazione da tenere in considerazione

- barbiturici
- benzodiazepine e altri ansiolitici. In caso di cosomministrazione si ha aumento del rischio di depressione respiratoria, anche fatale in caso di sovradosaggio.
- altri analgesici morfinici agonisti (alfentanil, codeina, dextromoramide, destropropossifene, diidrocodeina, fentanil, petidina, fenoperidina, remifentanil, sulfentanil, tramadolo)
- antitussivi morfino-simili (destrometorfano)
- antitussivi morfinici (codeina)
- vari farmaci sedativi (neurolettici, antidepressivi, miorilassanti, antistaminici) la cosomministrazione può causare un incremento della depressione centrale con aumentato rischio di alterazione dello stato d vigilanza che può rendere pericolosa la guida e l'uso di macchinari.
- anticoagulanti orali (tra cui il dicumarolo). La morfina può potenziarne gli effetti.
- diuretici. L'azione diuretica può risultare ridotta.

AVVERTENZE SPECIALI
La somministrazione di morfina, specie se prolungata, determina la comparsa di tolleranza e dipendenza.
La tolleranza all'effetto analgesico della morfina si presenta come riduzione progressiva dell'efficacia e della durata dell'analgesia e comporta, come conseguenza, un aumento del dosaggio. La tolleranza all'inibizione dei centri del respiro si sviluppa parallelamente per cui l'aggiustamento del dosaggio non comporta il rischio di una depressione respiratoria.
Contemporaneamente alla tolleranza ai diversi effetti della morfina e con lo stesso meccanismo d'azione, si sviluppa la dipendenza. La tolleranza ai narcotici-analgesici non consegue ad un fenomeno di desensibilizzazione recettoriale, ma è indice dello sviluppo di meccanismi neurobiologici di segno opposto rispetto a quelli indotti dagli oppioidi. Lo stabilirsi di meccanismi adattativi (che presuppongono la sintesi di nuove molecole proteiche) ristabilisce l'equilibrio della funzione perturbata dalla ripetuta azione farmacologica della morfina. Il nuovo equilibrio è sostenuto dalla stimolazione dei recettori μ-oppioidi da parte della morfina e dai meccanismi adattativi messi in essere dall'organismo e perdura fino a che la morfina stimola i recettori μ-oppioidi. In una condizione di tolleranza, l'interruzione della somministrazione di morfina evidenzia l'attività funzionale di questi meccanismi, che si rivela in termini di sintomi speculari rispetto agli effetti acuti del narcotico: iperalgesia e dolorabilità diffusa, diarrea, ipertensione, brividi di

freddo, ecc. Questi sintomi nel loro insieme costituiscono la "sindrome da astinenza" la cui comparsa dimostra l'avvenuto sviluppo della dipendenza.
I sintomi da astinenza si manifestano di solito entro poche ore dall'assunzione dell'ultima dose, raggiungono l'intensità massima entro 36-72 ore, quindi regrediscono gradualmente. Questi sintomi includono nelle prime 24 ore irrequietezza, sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, sudorazione ed orripilazione. Successivamente i sintomi progrediscono e sono aggravati dalla comparsa di fascicolazioni e spasmi muscolari, dolori addominali e alle gambe, lombalgia, talora severa, cefalea, starnuti, debolezza, ansia, irritabilità, alterazioni del sonno, insonnia, agitazione, anoressia, nausea, vomito, diarrea, disidratazione, perdita di peso, tachicardia, tachipnea, ipertensione, febbre e disturbi vasomotori.
In assenza di trattamento i sintomi di astinenza più evidenti scompaiono in 5-14 giorni.
Tolleranza e dipendenza si sviluppano molto lentamene in clinica, se la morfina viene somministrata per prevenire l'insorgenza del dolore e non al bisogno. I meccanismi di tossicodipendenza con il "*craving*" (tossicomania) da oppiacei presuppongono una fase di autosomministrazione, cioè schemi posologici e motivazioni alla base dell'assunzione di morfina diversi da quelli previsti per il controllo del dolore cronico in clinica. Per cui sono rari i casi di tolleranza di grado elevato e di comportamenti compulsivi di appetizione al farmaco che, se presenti, presuppongono un intervento specialistico. Anche l'eventuale fase di interruzione della terapia con oppiacei, da attuarsi con gradualità, non si accompagna in clinica a complicanze comportamentali; sempre che la causa algogena sia stata rimossa.
Peraltro il rischio di dipendenza esiste, per cui la morfina non deve essere utilizzata in stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o in pazienti che non siano sotto stretta sorveglianza medica.
La tolleranza agli effetti farmacologici della morfina si attenua e scompare in pochi giorni dopo l'interruzione assieme alla scomparsa dei sintomi di astinenza , cioè della tolleranza.

Gravidanza e allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale

Il medicinale è controindicato durante la gravidanza, nell'analgesia ostetrica e durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sia la morfina che l'atropina compromettono la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.
Tali effetti possono essere più marcati se il medicinale è assunto in combinazione ad alcool o altri farmaci sedativi (vedere Interazioni).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione intramuscolare

Adulti

Una fiala da ripetere, se necessario, ogni 4-6 ore.

Anziani o pazienti debilitati

In tali soggetti è consigliabile una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4)

Insufficienza epatica e renale

Nei pazienti con insufficienza epatica e/o renale moderata (VFG 10-50 ml/min) si raccomanda una riduzione del dosaggio del 25%; nei pazienti con insufficienza renale severa (VFG <10 ml/min) la dose deve essere ridotta del 50%.

Somministrazione rettale

Il medicinale può essere somministrato anche per via rettale, diluendo il contenuto di 1 o 2 fiale in circa 250 ml di acqua tiepida.

Morfina cloridrato ed atropina solfato <***nome ditta***> non deve esser miscelato con altri medicinali.
La soluzione medicinale è incompatibile con aminofillina, sali sodici di barbiturici e fenitoina, aciclovir sodico, furosemide, eparina sodica, petidina, clorfenilramina, prometazina e edisilati e soluzioni alcaline

SOVRADOSAGGIO

Sintomi

Un accidentale sovradosaggio di morfina cloridrato ed atropina solfato <nome ditta> può determinare la comparsa di sintomi riferibili sia alla morfina che all'atropina.

Morfina

I segni di sovradosaggio da morfina consistono in grave depressione respiratoria, circolatoria e dello stato di coscienza che può progredire fino all'arresto respiratorio, al collasso e al coma. Altri segni di tossicità acuta sono miosi estrema, ipotermia e flaccidità dei muscoli scheletrici.
In casi gravi si possono sviluppare insufficienza circolatoria e coma, che può evolvere a morte del paziente. Nella fase di coma si ha rilasciamento degli sfinteri, incluso quello pupillare, e quindi midriasi.

Casi meno gravi possono manifestarsi con nausea, vomito, tremori, disforia, ipotermia, ipotensione, una conseguenza del sovradosaggio potrebbe essere rappresentata anche da rabdomiolisi che evolve in insufficienza renale.
Atropina
Il sovradosaggio di atropina si manifesta con secchezza delle mucose, dilatazione della pupilla, tachicardia, febbre e rash cutanei; inoltre si possono osservare sintomi neurologici quali disorientamento, allucinazioni, etc. che possono persistere per 48 ore o più. In alcuni casi si può osservare depressione respiratoria, coma, collasso circolatorio e morte.
Trattamento
E' indispensabile mantenere e supportare la respirazione e la circolazione. Somministrare naloxone per via endovenosa a dosi comprese fra 0,4 e 2 mg ripetuti ad intervalli di 2-3 minuti se necessario e fino ad un massimo di 10 mg sino al risveglio del paziente, che deve riprendere a respirare autonomamente, evitando per quanto è possibile di scatenare una crisi di astinenza. Lo stato di coscienza va in seguito mantenuto somministrando il naloxone per infusione endovenosa ad un dosaggio che eviti i sintomi di astinenza, fino a che le concentrazioni plasmatiche di agonista abbiamo raggiunto un livello di sicurezza.
Poiché l'atropina è eliminata per via renale, si consiglia la somministrazione endovenosa di liquidi.
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Morfina cloridrato ed atropina solfato ***<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale .

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI Morfina cloridrato ed atropina solfato *<nome ditta>*, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, Morfina cloridrato ed atropina solfato può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di Morfina cloridrato ed atropina solfato. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche.

Patologie endocrine
La morfina riduce l'increzione del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) conseguente a stress e di gonadoreline. Di conseguenza si ha una diminuzione di produzione di ACTH e di glucocorticoidi, così come di LH, FSH e di steroidi sessuali. La morfina aumenta inoltre l'increzione di prolattina, che può accentuare le conseguenze della ridotta produzione di testosterone nel maschio. Inoltre, può aumentare la produzione di ormone antidiuretico (ADH).
L'atropina può influire sui livelli di ormone della crescita.

Disturbi psichiatrici
Sono possibili modificazioni psicologiche, come eccitazione, insonnia, irritabilità, agitazione, euforia e disforia, ovvero sedazione ed astenia, depressione del tono dell'umore, ottundimento mentale e stati di indifferenza, psicosi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Porfiria, ipertermia, ipotermia.

Patologie del sistema nervoso
Cefalea, disorientamento, vertigini, alterazioni della memoria a breve termine, psicosi, aumento della pressione endocranica che può aggravare preesistenti patologie dell'encefalo.

Patologie dell'occhio
Miosi, midriasi, diplopia, disturbi dell'accomodazione, variazioni della pressione intraoculare, turbe della visione, disturbi nell'accomodazione

Patologie cardiache
Angina, aritmie, bradicardia transitoria (seguita da tachicardia, palpitazioni ed artimie), blocco atrioventricolare, ipertensione, bradicardia.

Patologie vascolari

La somministrazione acuta di morfina produce vasodilatazione periferica, riduce le resistenze periferiche ed attenua i riflessi vasomotori. Questi effetti non sono avvertiti dal paziente in posizione supina ma possono dar luogo ad episodi di ipotensione ortostatica e sincope se il paziente assume la posizione eretta. A questi effetti insorge tolleranza dopo poche ripetute a breve distanza di tempo.
La morfina, anche a dosi terapeutiche, determina depressione respiratoria ed in minor misura depressione circolatoria. Comunque, anche a seguito di somministrazione orale o parenterale di narcotici-analgesici, sono stati segnalati casi di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Depressione respiratoria: la depressione respiratoria è, in genere, di grado lieve o moderato e senza conseguenze di rilievo nei soggetti con integrità della funzione respiratoria; tuttavia, può indurre gravi conseguenze nei pazienti con affezioni bronco-polmonari come la formazione di atelectasia. Comunque, anche a seguito di somministrazione orale o parenterale di narcotici-analgesici, sono stati segnalati casi di grave depressione respiratoria e circolatoria fino all'arresto respiratorio ed al collasso.
Riduzione delle secrezioni bronchiali.

Patologie gastrointestinali
La somministrazione acuta di morfina può produrre nausea e conati di vomito, sia per stimolazione della CTZ che per una sensibilizzazione della stimolazione labirintica. La morfina riduce la secrezione gastrica e duodenale, aumenta il tono della muscolatura liscia intestinale e rallenta la progressione dell'oda peristaltica. Produce stipsi di tipo spastico.
L'atropina può indurre rigurgito esofageo.

Patologie epatobiliari
La somministrazione acuta di morfina produce costrizione dello sfintere di Oddi e conseguente aumento della pressione delle vie biliari che può accentuare il senso di nausea e fastidio epigastrico e accentuare o scatenare il dolore da colica biliare.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Arrossamento al volto, del collo e delle regioni superiori del torace, sudorazione o secchezza della cute, prurito, orticaria ed altre reazioni cutanee.
L'atropina può ridurre l'attività delle ghiandole sudoripare.

Patologie renali e urinarie
La morfina aumenta il tono muscolare degli ureteri ma l'effetto è bilanciato dall'oliguria di origine ormonale. Prolunga i tempi di svuotamento della vescica ma a questo effetto compare rapida tolleranza.

Per quanto riguarda la sindrome da astinenza vedere Avvertenze speciali

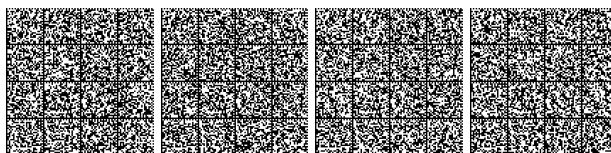
Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo l'apertura del contenitore; dopo l'uso, il contenitore (e l'eventuale medicinale residuo) deve essere eliminato, anche se parzialmente utilizzato.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nel confezionamento originale per riparare il medicinale dal calore e dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
Una fiala contiene:
Principi attivi: Morfina cloridrato 10 mg
Atropina solfato 0,5 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
data determinazione AIFA

SODIO INDIGOTINDISOLFONATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Sodio indigotindisolfonato <***nome ditta***> 40 mg/10 ml soluzione iniettabile
Sodio indigotindisolfonato <***nome ditta***> 80 mg/5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
*Sodio Indigotindisolfonato <**nome ditta**> 40 mg/10 ml soluzione iniettabile*
Una fiala contiene
Principio attivo: sodio indigotindisolfonato 40 mg

*Sodio Indigotindisolfonato <**nome ditta**> 80 mg/5 ml soluzione iniettabile*
Una fiala contiene
Principio attivo: sodio indigotindisoulfonato 80 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere par. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile sterile e apirogena.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Diagnostico per la funzionalità renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti: 40-80 mg somministrati per via endovenosa. Solo raramente si utilizza la via intramuscolare; infatti, la somministrazione endovenosa è da preferire in quanto permettere la somministrazione di dosi minori.
Bambini e anziani: Non sono stati effettuati studi adeguati e ben controllati sull'uso del medicinale nei bambini e negli anziani (oltre 65 anni). Anche se non vi sono evidenti controindicazioni, si raccomanda di somministrare il medicinale solo in caso di reale necessità. Negli anziani, nei bambini e nei pazienti con basso perso corporeo, somministrare dosi proporzionalmente minori.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Può verificarsi occasionalmente una reazione idiosincrasica, con lievi effetti pressori.
Poiché può verificarsi la precipitazione di sodio indigotindisolfonato, la soluzione non deve essere diluita prima della somministrazione né iniettata con infusori già in uso con altre soluzioni.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
Non sono note interazioni con altri medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento
Non sono stati effettuati studi adeguati e ben controllati sull'uso di sodio indigotindisolfonato in gravidanza e allattamento. Anche se non vi sono evidenti controindicazioni dell'uso in gravidanza e durante l'allattamento, si raccomanda di somministrare solo in caso di effettiva necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di sodio indigotindisolfonato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario
Rash cutaneo, prurito, broncocostrizione

Patologie cardiache
Bradicardia.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Broncocostrizione.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Cambiamento di colorazione della cute.

Patologie vascolari
Ipertensione.

4.9 Sovradosaggio
Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmaco terapeutica: Diagnostici, test per funzionalità renale – codice ATC: V04CH02.
Sodio indigotindisolfonato è un colorante utilizzato per i test di funzionalità renale: in condizioni di normale funzionalità renale, esso appare rapidamente nelle urine uti dopo somministrazione endovenosa o intramuscolare.
Dalla misura del tempo di comparsa del colorante nell'urina è possibile estrapolare una valutazione delle condizioni della funzionalità renale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
L'eliminazione della sostanza avviene principalmente per via renale: dopo somministrazione e.v. la sostanza appare nelle urine entro 10 minuti e circa il 10 % di una dose viene eliminato durante la prima ora. L'emivita plasmatica è di 4,5 minuti. L'escrezione è ritardata se la somministrazione di sodio indigotindisulfonato viene effettuata per via intramuscolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso di sodio indigotindisolfonato nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere assolutamente miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

<da completare a cura del titolare AIC>

Usare subito dopo l'apertura della fiala. La soluzione deve essere di colore blu intenso e priva di particelle visibili.

Il contenuto di una fiala serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere riutilizzato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<da completare a cura del titolare AIC>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

data determinazione AIFA

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Sodio indigotindisolfonato <*nome ditta*> 40 mg/10 ml soluzione iniettabile
Sodio indigotindisolfonato <*nome ditta*> 80 mg/5 ml soluzione iniettabile

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Diagnostici, test per funzionalità renale.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

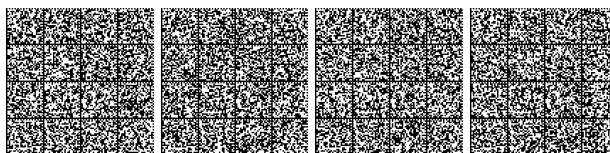
Diagnostico per la funzionalità renale.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

PRECAUZIONI PER L'USO

Può verificarsi occasionalmente una reazione idiosincrasica, con lievi effetti pressori.

Poiché può verificarsi la precipitazione di sodio indigotindisolfonato, la soluzione non deve essere diluita prima della somministrazione né iniettata con infusori già in uso con altre soluzioni.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Non sono note interazioni con altri medicinali.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza e allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale

Non sono stati effettuati studi adeguati e ben controllati sull'uso di sodio indigotindisolfonato in gravidanza e allattamento. Anche se non vi sono evidenti controindicazioni dell'uso in gravidanza e durante l'allattamento, si raccomanda di somministrare solo in caso di effettiva necessità.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Adulti: 40-80 mg somministrati per via endovenosa. Solo raramente si utilizza la via intramuscolare; infatti, la somministrazione endovenosa è da preferire in quanto permettere la somministrazione di dosi minori.

Bambini e anziani: Non sono stati effettuati studi adeguati e ben controllati sull'uso del medicinale nei bambini e negli anziani (oltre 65 anni). Anche se non vi sono evidenti controindicazioni, si raccomanda di somministrare il medicinale solo in caso di reale necessità. Negli anziani, nei bambini e nei pazienti con basso perso corporeo, somministrare dosi proporzionalmente minori.

Il medicinale non deve essere assolutamente miscelato con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di **Sodio indigotindisolfonato *<nome ditta>*** avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale .

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI Sodio indigotindisolfonato *<nome ditta>*, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Sodio indigotindisolfonato può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di Sodio indigotindisolfonato. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario
Rash cutaneo, prurito, broncocostrizione

Patologie cardiache
Bradicardia.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Broncocostrizione.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Cambiamento di colorazione della cute.

Patologie vascolari
Ipertensione.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

Usare subito dopo l'apertura della fiala. La soluzione deve essere di colore blu intenso e priva di particelle visibili.
Il contenuto di una fiala serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere riutilizzato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
*Sodio Indigotindisolfonato <**nome ditta**> 40 mg/10 ml soluzione iniettabile*
Una fiala contiene
Principio attivo: sodio indigotindisolfonato 40 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

*Sodio Indigotindisolfonato <**nome ditta**> 80 mg/5 ml soluzione iniettabile*
Una fiala contiene
Principio attivo: sodio indigotindisoulfonato 80 mg
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Soluzione iniettabile
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

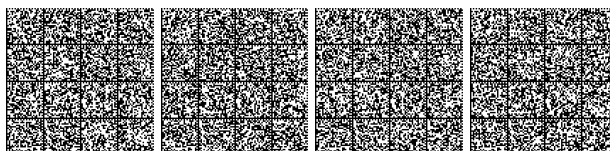
PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
data determinazione AIFA

SODIO TIOSOLFATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Sodio tiosolfato <***nome ditta***> 1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione
Sodio tiosolfato <***nome ditta***> 12,5 g/50 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
*Sodio tiosolfato <**nome ditta**> 1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione*

1 fiala contiene:
Principio attivo: Sodio tiosolfato (sodio iposolfito) 1 g

*Sodio tiosolfato <**nome ditta**> 12,5 g/50 ml concentrato per soluzione per infusione*
1 flaconcino contiene:
Principio attivo: Sodio tiosolfato (sodio iposolfito) 12,5 g

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Antidoto nell'avvelenamento da cianuri.
Profilassi della nefropatia da cisplatino.
Desensibilizzante nello stravaso di medicinali chemioterapici.

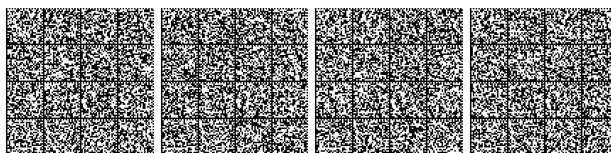
4.2 Posologia e modo di somministrazione
Antidoto nell'avvelenamento da cianuri
Il medicinale va usato rapidamente in caso di ragionevole sospetto di intossicazione da cianuri (inalazione o ingestione).
Adulti
12,5 g, opportunamente diluiti in 250 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%, per infusione endovenosa lenta (10-30 minuti) successivamente a 300 mg di sodio nitrito. E' richiesto il monitoraggio del paziente per 24/48 ore per cogliere eventuali recidive da avvelenamento; in tal caso ripetere la somministrazione di metà dose sia di sodio tiosolfato che di sodio nitrito
Sodio tiosolfato può essere somministrato contemporaneamente a una soluzione di idrossicobalamina (5 g in 250 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%). Se necessario in caso di eventuali recidive da avvelenamento, la somministrazione di sodio tiosolfato e idrossicobalamina può essere ripetuta.
Bambini
412,5 mg per kg di peso corporeo (o 7 g per m^2 di superficie corporea), opportunamente diluiti in 100 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%, per infusione endovenosa lenta (0,625-1,25 g/min). La dose somministrata non deve superare 12.5 g.
Sodio tiosolfato può essere somministrato contemporaneamente a una soluzione di idrossicobalamina (50-100 mg/kg in 100 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%). Se necessario in caso di eventuali recidive da avvelenamento, la somministrazione di sodio tiosolfato e idrossicobalamina può essere ripetuta.
La tabella seguente indica la dose raccomandata di sodio tiosolfato in relazione all'emoglobina del paziente pediatrico

Emoglobina	Dose iniziale sodio tiosolfato
8 g	1.10 ml/kg peso corporeo
10 g	1.35 ml/kg peso corporeo
12 g	1.65 ml/kg peso corporeo
14 g	1.95 ml/kg peso corporeo

Profilassi della nefropatia da Cisplatino
Adulti
9 g per m^2 di superficie corporea in bolo, seguiti da una infusione continua di 1,2 g/m^2 /ora per 6 ore.

Desensibilizzante nello stravaso di medicinali chemioterapici
Iniettare direttamente nella sede di stravaso una soluzione di sodio tiosolfato di 400 mg/10 ml (corrispondenti a 4 ml di soluzione di sodio tiosolfato 1 g/10 ml aggiunti a 6 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Il medicinale deve essere somministrato sotto stretto controllo medico.

Sodio tiosolfato può causare ipovolemia per un effetto diuretico osmotico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Per la sua azione chelante, è possibile l'interazione con i metalli o loro ioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
Gravidanza
Non vi sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di sodio tiosolfato in gravidanza.
Studi nell'animale (somministrazione a hamster di sodio tiosolfato endovena in dosi simili a quelle utilizzate contro l'avvelenamento da cianuri nell'uomo) non hanno evidenziato effetti teratogenici.
Non sono disponibili studi epidemiologici che stabiliscano il rischi di anomalie congenite in bambini nati da madri trattate con sodio tiosolfato in gravidanza.
L'iniezione locale (desensibilizzante) sembra comportare meno rischi ma non sono disponibili dati a supporto.
Pertanto, sodio tiosolfato va somministrato a donne gravide solo se la condizione della madre giustifica il rischio potenziale per il feto.
Allattamento al seno
Non è noto se sodio tiosolfato venga escreto nel latte materno. L'esperienza è inadeguata per determinare il rischio per il bambino allattato al seno da madre cui sia stato somministrato sodio tiosolfato (anche per iniezione locale come desensibilizzante). Si valuti il beneficio del trattamento contro il rischio potenziale prima di prescrivere il medicinale a donne che allattino al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di sodio tiosolfato organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario
Dermatite da contatto.

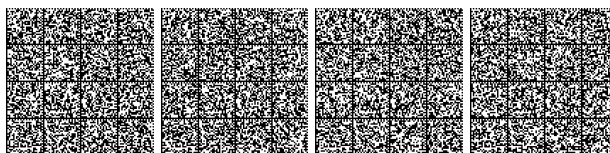
Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, diarrea

Patologie vascolari
Ipotensione (se infuso troppo rapidamente), ipovolemia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Bruciore.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Fenomeni di sensibilizzazione al sito di iniezione.

4.9 Sovradosaggio
In caso di sovradosaggio rivolgersi immediatamente ad un Centro Antiveleni.
La concentrazione ematica di 20 mg per 100 ml può mettere il paziente in pericolo di vita.
Il personale medico specializzato potrà ricorrere all'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antidoti – codice ATC: V03AB06
Come antidoto, agisce come substrato per l'enzima rodanasi presente in molti tessuti, specialmente nel fegato, che catalizza la conversione del cianuro in tiocianato (relativamente non tossico). Il sodio tiosolfato può essere usato da solo o in combinazione con nitriti quali l'amile nitrito e il sodio nitrito.
Nella profilassi della nefropatia da cisplatino, sodio tiosolfato si concentra selettivamente nelle urine dove si forma un complesso tiosolfato-cisplatino non tossico per le cellule, sane o malate. Lo stesso meccanismo di azione (formazione di un complesso tiosolfato-cisplatino) è alla base dell'attività come desensibilizzante nello stravaso di medicinali chemioterapici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Sodio tiosolfato si distribuisce massivamente nei fluidi extracellulari
In parte viene trasformato in solfato a livello epatico, in parte (circa il 30%) è escreto tal quale nell'urina.
L'emivita è pari a circa 0,65 ore.
L'escrezione avviene principalmente nelle urine.
In uno studio è stato riportato che circa il 95% della quantità recuperabile di una dose di 12 g per m^2 di superficie corporea è escreta in 4 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
<da completare a cura del titolare AIC>

6.2 Incompatibilità
E' stata segnalata una possibile interazione chimica con idrossicobalamina.

6.3 Periodo di validità
<da completare a cura del titolare AIC>
Usare subito dopo l'apertura del contenitore. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di precipitato e di particelle visibili. Il contenuto serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere riutilizzato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
<da completare a cura del titolare AIC>
Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
<da completare a cura del titolare AIC>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
<da completare a cura del titolare AIC>
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare AIC>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
<da completare a cura del titolare AIC>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
data della determinazione AIFA

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Sodio tiosolfato <*nome ditta*> 1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione
Sodio tiosolfato <*nome ditta*> 12,5 g/50 ml concentrato per soluzione per infusione

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Antidoti.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Antidoto nell'avvelenamento da cianuri.
Profilassi della nefropatia da cisplatino.
Desensibilizzante nello stravaso di medicinali chemioterapici.

CONTROINDICAZIONI
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

PRECAUZIONI PER L'USO
Il medicinale deve essere somministrato sotto stretto controllo medico.
Sodio tiosolfato può causare ipovolemia per un effetto diuretico osmotico.

INTERAZIONI
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
Per la sua azione chelante, è possibile l'interazione con i metalli o loro ioni.

AVVERTENZE SPECIALI
Gravidanza e allattamento
Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale
Gravidanza
Non vi sono studi adeguati e ben controllati sull'uso di sodio tiosolfato in gravidanza.
Studi nell'animale (somministrazione a hamster di sodio tiosolfato endovena in dosi simili a quelle utilizzate contro l'avvelenamento da cianuri nell'uomo) non hanno evidenziato effetti teratogenici.
Non sono disponibili studi epidemiologici che stabiliscano il rischi di anomalie congenite in bambini nati da madri trattate con sodio tiosolfato in gravidanza.
L'iniezione locale (desensibilizzante) sembra comportare meno rischi ma non sono disponibili dati a supporto.
Pertanto, sodio tiosolfato va somministrato a donne gravide solo se la condizione della madre giustifica il rischio potenziale per il feto.
Allattamento al seno
Non è noto se sodio tiosolfato venga escreto nel latte materno. L'esperienza è inadeguata per determinare il rischio per il bambino allattato al seno da madre cui sia stato somministrato sodio tiosolfato (anche per iniezione locale come desensibilizzante). Si valuti il beneficio del trattamento contro il rischio potenziale prima di prescrivere il medicinale a donne che allattino al seno.
Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: ***<da completare a cura del titolare AIC>***

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Antidoto nell'avvelenamento da cianuri
Il medicinale va usato rapidamente in caso di ragionevole sospetto di intossicazione da cianuri (inalazione o ingestione).
Adulti
12,5 g, opportunamente diluiti in 250 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%, per infusione endovenosa lenta (10-30 minuti) successivamente a 300 mg di sodio nitrito. E' richiesto il monitoraggio del paziente per 24/48 ore per cogliere eventuali recidive da avvelenamento; in tal caso ripetere la somministrazione di metà dose sia di sodio tiosolfato che di sodio nitrito
Sodio tiosolfato può essere somministrato contemporaneamente a una soluzione di idrossicobalamina (5 g in 250 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%). Se necessario in caso di eventuali recidive da avvelenamento, la somministrazione di sodio tiosolfato e idrossicobalamina può essere ripetuta.
Bambini
412,5 mg per kg di peso corporeo (o 7 g per m^2 di superficie corporea), opportunamente diluiti in 100 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%, per infusione endovenosa lenta (0,625-1,25 g/min). La dose somministrata non deve superare 12.5 g.
Sodio tiosolfato può essere somministrato contemporaneamente a una soluzione di idrossicobalamina (50-100 mg/kg in 100 ml di soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%). Se necessario in caso di eventuali recidive da avvelenamento, la somministrazione di sodio tiosolfato e idrossicobalamina può essere ripetuta.
La tabella seguente indica la dose raccomandata di sodio tiosolfato in relazione all'emoglobina del paziente pediatrico

Emoglobina	Dose iniziale sodio tiosolfato
8 g	1.10 ml/kg peso corporeo
10 g	1.35 ml/kg peso corporeo
12 g	1.65 ml/kg peso corporeo
14 g	1.95 ml/kg peso corporeo

Profilassi della nefropatia da Cisplatino
Adulti
9 g per m^2 di superficie corporea in bolo, seguiti da una infusione continua di 1,2 g/m^2 /ora per 6 ore.

Desensibilizzante nello stravaso di medicinali chemioterapici
Iniettare direttamente nella sede di stravaso una soluzione di sodio tiosolfato di 400 mg/10 ml (corrispondenti a 4 ml di soluzione di sodio tiosolfato 1 g/10 ml aggiunti a 6 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

E' stata segnalata una possibile interazione chimica con idrossicobalamina.

SOVRADOSAGGIO
La concentrazione ematica di 20 mg per 100 ml può mettere il paziente in pericolo di vita.
Il personale medico specializzato potrà ricorrere all'emodialisi.
In caso di ingestione/assunzione di una dose eccessiva di **Sodio tiosolfato *<nome ditta>*** rivolgersi immediatamente ad un Centro Antiveleni.

SE SI HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI Sodio tiosolfato *<nome ditta>*, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA

EFFETTI INDESIDERATI
Come tutti i medicinali, Sodio tiosolfato può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.
Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di Sodio tiosolfato. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Disturbi del sistema immunitario
Dermatite da contatto.

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, diarrea

Patologie vascolari
Ipotensione (se infuso troppo rapidamente), ipovolemia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Bruciore.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Fenomeni di sensibilizzazione al sito di iniezione.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati .
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Condizioni di conservazione
<da completare a cura del titolare di AIC>
Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce. Non congelare.

Usare subito dopo l'apertura del contenitore. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di precipitato e di particelle visibili. Il contenuto serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere riutilizzato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE
*Sodio tiosolfato <**nome ditta**> 1 g/10 ml concentrato per soluzione per infusione*
1 fiala contiene:
Principio attivo: Sodio tiosolfato (sodio iposolfito) 1 g
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

*Sodio tiosolfato <**nome ditta**> 12,5 g/50 ml concentrato per soluzione per infusione*
1 flaconcino contiene:
Principio attivo: Sodio tiosolfato (sodio iposolfito) 12,5 g
Eccipienti: ***<da completare a cura del titolare di AIC>***

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Concentrato per soluzione per infusione
<da completare a cura del titolare di AIC>

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
<da completare a cura del titolare di AIC>

PRODUTTORE
<da completare a cura del titolare di AIC>

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
data determinazione AIFA

12A06015

ALFONSO ANDRIANI, *redattore*
DELIA CHIARA, *vice redattore*

(WI-GU-2012-SON-098) Roma, 2012 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.